5

ESTUDIOS HISTOLÓGICOS SOBRE LOS TUMORES EPITELIALES

POR

S. RAMÓN Y CAJAL

I. El estroma de las neoplasias

El estudio del estroma conjuntivo de las neoplasias, así como de las células que le infiltran, ha sido muy descuidado en estos últimos años. Tres cuestiones importantes han absorbido la atención de los anatomopatólogos: el origen de las masas epiteliales del carcinoma y epitelioma, las degeneraciones que los corpúsculos epiteliales experimentan y, sobre todo, el problema etiológico. Sobre este último punto se ha publicado tanto, que sólo la lista bibliográfica concerniente á los microbios, coccidias, blastomicetos, etc., hallados en tumores malignos, llenarían muchas páginas. En cambio, los problemas relativos al origen del estroma y de los capilares, así como de todos los elementos que infiltran la trama conectiva de las neoplasias, apenas han merecido algunas líneas en los libros clásicos y monografías de Anatomía patológica; y aun en las breves descripciones consagradas á estos temas se reproduce siempre, ó casi siempre, la clásica opinión de Virchow, confirmada por Cornil, Waldeyer, etc.

Así, Ziegler (1), autor de uno de los libros modernos mejor calificados de Anatomía patológica, se limita, al tratar del estroma del carcinoma cutáneo, á expresar que el armazón de tejido de sostenimiento de los elementos epiteliales proviene del corion, y añade que, en ciertos casos, se puede observar una abundante multiplicación celular, y á veces una neoformación, tanto de capilares como de tejido conectivo. También Klebs (2), Weichelbaum (3), Thoma (4) y Hansenmann (5), hacen

(1) *E. Ziegler :* Lehrbuch der allgemeinen pathologischen Anatomie, 8e Aufl., 1895.

(2) *Klebs :* Die krankhaften Störungen des Baues und der Zusammensetzung des menschlichen Körper. Jena, 1889.

(3) *Weichelbaum :* Grundriss der pathologischen Histologie, etc. Leipzig u. Wien., 1892.

(4) *Thoma :* Lehrburch der allgemeinen pathologische Anatomie, etc. Stuttgart, 1895.

(5) *Hansenmann:* Pathologische Anatomie u. Bakteriologie, etc. Berlin, 1895.

descripciones sumamente sóbrias, tanto de la estructura como de la histogénesis del armazón conectivo. En todas ellas parece dominar la idea de considerar esos conglomerados de pequeñas células que se encuentran á menudo entre los haces del estroma como corpúsculos conectivos en vías de proliferación. Ninguno da, sin embargo la prueba de este aserto, ni parece haber parado mientes en la gran diversidad de elementos que infiltran las lagunas conectivas del estroma, muchas de las cuales, como creemos haber demostrado nosotros, son corpúsculos emigrantes (1).

Por nuestra parte, después de haber examinado un gran número de neoplasias epiteliales, aprovechando los métodos de coloración que pueden establecer distinciones en las diversas células, ya fijas, ya emigrantes, que pueblan el tejido conectivo, nos hemos convencido, no sólo de la extremada complicación de esta trama de sostenimiento, sino de la imposibilidad de enlazar histogénicamente las células llamadas de infiltración, mencionadas en globo por los autores, con los elementos conectivos adultos. El origen mismo de dichas células, bien estudiado en el tejido de granulación de las heridas, merece una revisión especial, pues pudiera suceder que tales elementos no resultaran de la partición de los sedentarios ó fijos. También merecen un estudio minucioso algunos de los elementos comunmente asociados á los tumores, cuales son: las células cebadas de Ehrlich, y los corpúsculos fuchinófilos de Russel, sobre cuya significación tanto se ha discutido en estos últimos años.

El estroma de los tumores contiene tres clases de formaciones: la trama fibrilar, las células y los capilares.

TRAMA FIBRILAR.—Si en vez de teñir (como se hace generalmente) un corte de epitelioma ó de carcinoma por el carmín ó la hematoxilina, se impregna, ora por el método de Gieson, ora por la fuchina básica en combinación con la solución picro-índigo-carmín, ya, en fin, por las soluciones trimetílica de Unna, la trama conectiva se presenta, por lo menos en la mayor parte de los tumores, construída por las siguientes especies de fibras: hacecillos colágenos acidófilos; hacecillos colágenos basiófilos; hacecillos colágenos neutrófilos; fibras elásticas ordinarias; fibras elásticas basiófilas ó de elacina (Unna).

1.º **Hacecillos colágenos acidófilos.**—Forman la porción principal del estroma y son los ordinariamente descritos por lo autores. A parte su espesor considerable, su disposición ondeada, su construcción claramente fibrilar y las propiedades químicas, bien conocidas, de hincharse y hacerse homogéneos por el ácido acético, etc., se distinguen por colorarse in-

(1) *S. Ramón Cajal:* Las defensas orgánicas en el epitelioma y carcinoma (*Boletín Oficial del Colegio de Médicos de Madrid*, Enero 1896) y Métodos de coloración de las neoplasias (*Revista de Ciencias Médicas de Barcelona*, Marzo de 1896).

tensamente por dos reactivos: la solución de Gieson (ácido pícrico y fuchina ácida), en presencia de la que toman un tinte rojo intenso, y la solución de ácido pícrico con índigo carmín, en la cual adquieren una tinta azul enérgica. Estas dos coloraciones son casi exclusivas de los haces acidófilos. El azul al agua (Wasserblau) puede servir también, como ha indicado Unna (1), para revelar estos fascículos; pero nosotros preferimos los dos primeros reactivos por la acción selectiva y enérgica que poseen.

Los hacecillos colágenos se presentan casi exclusivamente en el tejido conectivo normal, tanto del embrión como del adulto. Deben, pues, estimarse como la trama más fisiológica de las neoplasias, la que no ha sufrido todavía, en presencia de la invasión epitelial, ningún cambio químico. En muchos casos esta trama no es otra que la preexistente de la matriz del tumor, dilatada é infiltrada por acúmulos de células emigrantes.

En el carcinoma y epitelioma no es raro ver los haces acidófilos englobados en el espesor de los nidos epiteliales, que los estiran y comprimen, pero sin cambiar sensiblemente sus propiedades químicas. En torno del haz perforante se observa siempre un hueco anular lleno de plasma. Todos los haces conectivos finos que cruzan los grandes acúmulos de células finas infiltradas, tanto en el epitelioma como en el papiloma, son de naturaleza acidófila. Acidófilos son también los fascículos conectivos embrionarios.

Haces basiófilos. — Unna (2) designa de este modo ciertos hacecillos conectivos que se ven en el dermis alterado de ciertas enfermedades de la piel, y los cuales se caracterizan por repugnar la picrofuchina (Gieson), y atraer vivamente las anilinas básicas. Cuando, á ejemplo de este autor, se colorean los cortes por la fuchina fenicada, se fija después el color por el tanino al 33 por 100, y se hace una coloración ulterior de fondo con el azul al agua (Wasserblau), los hacecillos de colágena ácida quedan azules y los de la básica rojos.

Nosotros coloreamos los fascículos de colágena básica por la fuchina empleada de estas dos maneras:

a) *Método bibásico:* 1.° Los cortes se coloran por media hora en una mezcla, á parte iguales, de fuchina básica al medio por 100, y de azul de metileno BB en igual proporción.

2.° Decoloración rápida en el agua y fijación del color en tanino al 10 por 100 (un minuto de acción).

3.° Decoloración en alcohol hasta que los cortes queden violados. Bergamota y bálsamo.

(1) *Unna:* Monatschefte f. praktische. Dermatol., 1894.
(2) *Unna:* Monatschefte f. praktische. Dermatol., 1894.

Los haces de colágena ácida quedan azules ó violados claros, mientras que los haces basiófilos adquieren color rojo intenso. Este método es, sobre todo, excelente para el teñido del protoplasma celular.

b) Método de tres colores: 1.° Los cortes se coloran, por media hora, en fuchina básica disuelta á saturación en agua.

2.° Lavado rápido en agua para extraer el exceso de color.

3.° Permanencia por tres minutos en una solución compuesta de carmín de índigo, 0'25 ; solución saturada de ácido pícrico, 100.

4.° Acción, por algunos segundos, del agua acetificada (en un pocillo de porcelana con agua se echan algunas gotas de ácido acético).

5.° Decoloración y deshidratación muy rápida en alcohol absoluto, para que no se disuelva del todo la fuchina. Xilol ó bergamota y bálsamo. Si la extracción de la fuchina se efectúa con excesiva rapidez, debe emplearse una mezcla de dos partes de alcohol y una de xilol. Caso de convenir la disolución de la celoidina, la decoloración se realizará en una mezcla de éter y alcohol.

Las preparaciones obtenidas son bellísimas. La colágena ácida adquiere azul intenso, la colágena ácida, así como la elacina (elastina básica), rojo fuerte. Este método es excelente también para la coloración de las neoplasias, los corpúsculos de Russel, etc. Más adelante insistiremos sobre sus ventajas.

Los haces de colágena básica se observan á menudo en los epiteliomas, menos comunmente en los carcinomas y adenomas. Donde más abundantes los hemos hallado ha sido en los epiteliomas del pene. Yacen generalmente en las porciones más hondas y acaso más antiguas del estroma, y no se continúan nunca con los haces acidófilos, con los cuales aparecen muchas veces entremezclados.

En algunos puntos, los hacecillos basiófilos sólo se tiñen en rosa pálido, notándose en algún caso su continuación con los haces neutrófilos. Aparte sus afinidades colorantes, se distinguen tales fascículos basiófilos por la carencia de ángulos en sus flexuosidades (serpentean suavemente sin formar zig-zags) y por la homogeneidad de su contenido, que es tal, que á menudo no puede discernirse en ellos con el 1'40, apocromático de Zeiss, ningún vestigio de estructura fibrilar. Así, en los cortes transversales se presentan uniformemente coloreados en rosa ó en rojo.

Es indudable que los haces basiófilos son fascículos colágenos alterados, como caducos, pues jamás se les halla ni en los tejidos jóvenes (cicatrices, etc.), ni en las partes recién neoformadas de las neoplasias. No obstante, se les encuentra muy á menudo en el dermis normal de la piel de los viejos (oreja, mucosa esofágica, laríngea, etc.).

Haces neutrófilos.— En casi todos los cortes de carcinomas y de epi-

teliomas coloreados por el método *tricrómico* (fuchina, índigo-carmín y ácido pícrico), se hallan hacecillos que no se tiñen ni por el carmín de índigo ni por la fuchina básica. A veces, toman un ligero amarillo por el acido pícrico, otras aparecen tintos de azul pálido. En todo caso, se trata de fascículos claramente fibrilados, flexuosos, y nunca tan espesos como los acidófilos. A menudo, residen en las partes del estroma muy infiltradas de células, como si la presencia de las materias segregadas por éstas hubieran producido la modificación neutrófila. Es para nosotros indudable que tales fascículos representan una alteración de los acidófilos; acaso constituyan la transición entre éstos y los basiófilos.

Por lo demás, sus propiedades químicas no nos parece que permiten la identificación de estos fascículos con los que Unna llama haces de *collastina* y *collacina*.

Cuando se colora el estroma de los tumores por el método de Weigert (Gram, modificado), á menudo retienen el color ciertos haces finos, claramente fibrilados, que se hallan tanto en el estroma joven como en el adulto. Semejantes fascículos nos parecen corresponder á la acidófilos; pero como no se presentan nunca tan gruesos y abundantes como éstos, quizá representen alguna modalidad química poco acentuada de la colágena acidófila, acaso la más recientemente producida. De todas maneras, la coloración de estos haces por el método de Weigert es algo inconstante.

Fibras elásticas. — Se hallan á menudo en el estroma del papiloma, carcinoma y epitelioma, disponiéndose en forma de redes, cuyos trabéculos siguen un curso ondeado. Se reconocen fácilmente, prescindiendo de su resistencia á los ácidos y álcalis, por teñirse por el ácido pícrico (método del picro-carminato de Ranvier) y por la orceina (método de Unna).

Fibras de elacina. — Así llama Unna á ciertas fibras elásticas de la piel enferma que atraen vivamente las anilinas básicas, por ejemplo: el azul de metileno y la fuchina. Nosotros las hemos hallado muy á menudo en el epitelioma de la piel, particularmente en un ejemplar que, aunque epitelioma por su origen (se continuaba con el cuerpo de Malpigio de la piel), presentaba la disposición propia del carcinoma. Como se ve en la figura 1, A, las fibras son homogéneas, flexuosas y relativamente gruesas; surcan los tabiques del estroma, marchando en todas direcciones, y cruzan á menudo los nidos epiteliales. En torno de estas fibras perforantes, que son rectas, sin duda por la tensión producida por la vegetación progresiva del nido epitelial, se ve siempre un espacio plasmático. Frecuentemente acompañan á la fibra de elacina durante su trayecto intraepitelial, bien algún hacecillo conectivo acidófilo, bien neutrófilo. La resistencia de las fibras de elacina á la acción de los productos segregados por los nidos epiteliales debe ser grande, puesto que se las halla intactas

no sólo en los focos, que por su posición y dimensiones se pueden considerar como antiguos, sino hasta en las masas epiteliales necrosadas y reblandecidas. Por lo demás, las fibras de elacina resisten también á los ácidos y álcalis, carecen de estructura y nos han parecido menos refringentes que las ordinarias.

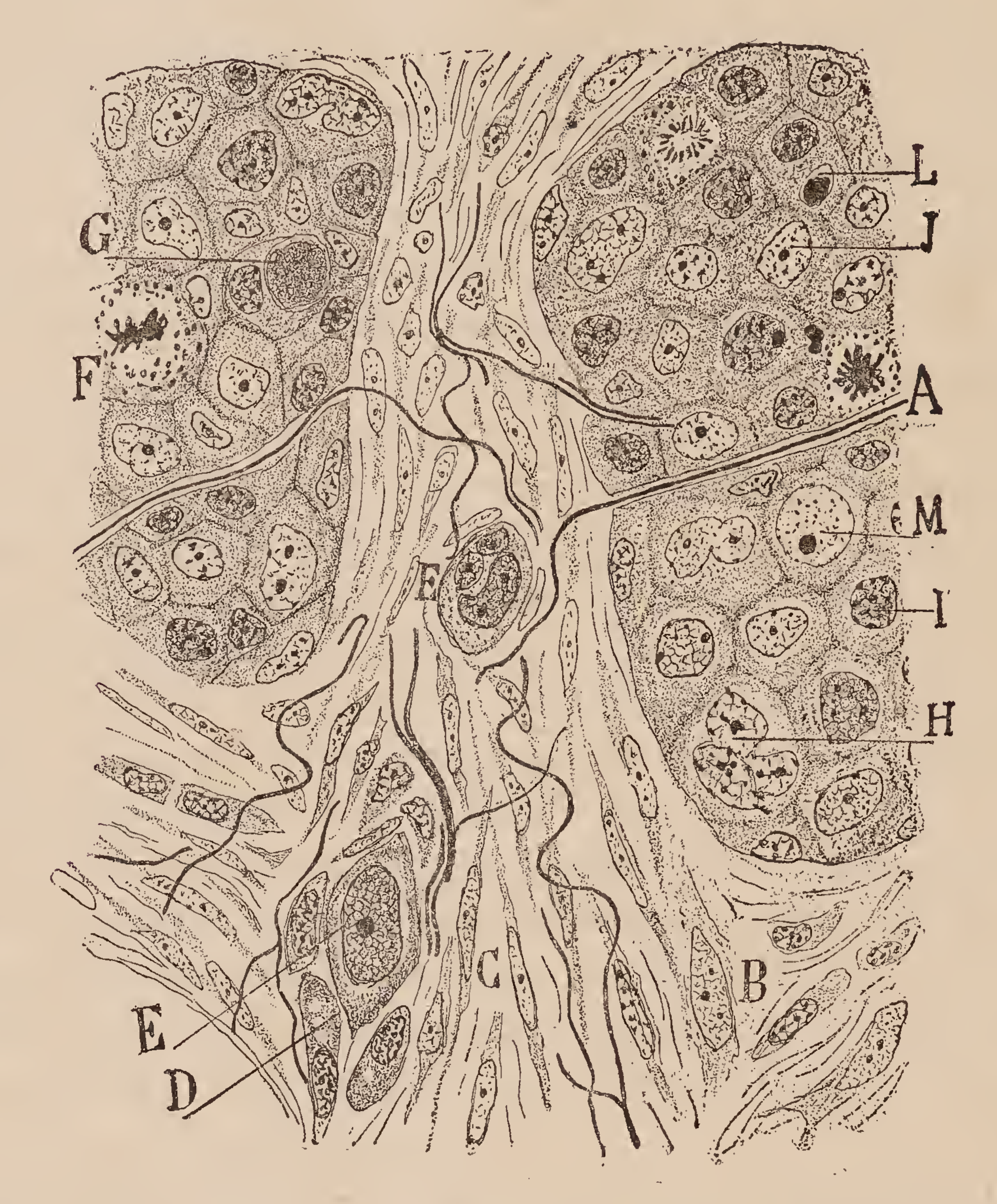


Fig. 1. — Corte de un carcinoma de la piel del muslo. Coloración, con el método tricrómico, á base de fuchina.

A, fibra de elacina que atraviesa un nido epitelial ; B, células conectivas fijas del estroma vistas de frente ; C, células fijas vistas de perfil; E, células epitelioides del estroma ; D, corpúsculos cianófilos ; F, célula epitelial en curso de mitosis ; G, célula epitelial con una inclusión homogénea ; J, núcleo epitelial claro ; I, núcleo obscuro ; H, núcleo con lobulaciones.

Células del estroma.—Como es bien sabido, en las cercanías de los nidos epiteliales, y particularmente en el cancroide y papiloma, se encuentran, ya infiltrados difusamente, ya constituyendo focos, numerosos elementos de pequeña talla, que se han considerado sin pruebas suficientes como corpúsculos embrionarios de tejido conectivo, ó, en otros términos, como el resultado de la proliferación de los elementos fijos del terreno matriz. Ciertos autores, como Cornil, han supuesto que, á expensas de

estas células y por una verdadera metaplasia se formarían los nidos epitélicos; pero actualmente la inmensa mayoría de los anatomo-patólogos, están de acuerdo en aceptar la teoría de Tiersch-Waldeyer, en virtud de la cual se niega el origen mesodérmico á las producciones epiteliales, y se atribuye la vegetación de éstas á la división de los corpúsculos epitélicos preexistentes.

Prescindiendo de esta cuestión, que estimamos definitivamente resuelta, examinemos las células que pueblan el estroma, y procuremos determinar sus variedades y procedencia. Estas son: 1.ª, las células conectivas fijas y adultas; 2.ª, las *Plasmazellen* de Waldeyer ó células cebadas de Ehrlich; 3.ª, los corpúsculos de protoplasma basiófilo; 4.ª, los leucocitos mononucleados pequeños y pálidos; 5.ª, los leucocitos polinucleados ó de núcleo provisto de gibosidades; 6.ª, las células con cuerpos fuchinófilos de Russel; 7.ª, los elementos conectivos gigantes; y 8.ª, las células pigmentarias. De todos estos corpúsculos, los tres primeros no faltan nunca, ni en el tejido conectivo normal ni en el estroma de ninguna neoplasia; mientras que las demás células se hallan solamente, salvo alguna excepción que indicaremos más adelante, en el estroma de todos los tejidos inflamatorios, así como en el de las neoplasias de marcha rápida, á saber: el mixoma, el adenoma, el carcinoma, el epitelioma y el papiloma.

Células conjuntivas normales. — Importa mucho fijar bien los caracteres de las células normales adultas para evitar su confusión con los demás elementos diseminados por el estroma. La célula conectiva adulta (fig. 2, F y fig. 1, B) es aplanada, extraordinariamente transparente, y posee apéndices ramificados que brotan de los bordes y que, á poco trecho, se terminan en punta. El protoplasma es tan delgado y tan poco afine de los colores, que es dificilísimo de discernir en las preparaciones teñidas en carmín, hematoxilina y anilinas básicas. En cambio todas estas materias colorantes denuncian con claridad el núcleo, que es elipsoideo, aplanado y de gran extensión (más del doble del de todas las células yacentes en los nódulos de infiltración). Este núcleo es muy pobre en cromatina, y por sólo este carácter se distingue ya al primer golpe de vista del de los otros elementos, en los cuales, sin excepción, la cromatina es abundante, forma redes espesas y se colora intensamente por la hematoxilina y las anilinas básicas. Bajo este aspecto, el núcleo de la célula conectiva adulta sólo se asemeja al de los corpúsculos endoteliales de los vasos y serosas.

Examinando el retículo del núcleo con un objetivo apocromático, tal como el 1'40 de Zeiss, se advierte que es difuso, flojo y sumamente delicado; en él se ve, ora un sólo nucleolo robusto, ora dos ó tres de me-

nor volumen. La membrana acromática es poco perceptible, pero á menudo se nota por debajo de ella una zona granulosa colorable por las anilinas básicas, que no es otra cosa que el conjunto de los trabéculos superficiales del armazón, vistos en sección óptica. En presencia de las materias colorantes, esta red cromática se comporta de un modo especial, como varios autores, entre otros Nikiforow y Ballance, han hecho notar. En la mezcla de Biondi (verde de metileno, fuchina ácida y orange ^{G}), adquiere dicha red un color violado pálido ; mientras que el retículo nuclear de los leucocitos, toma un tono verde intenso. Parecida distinción se logra con nuestra mezcla bibásica : cuando la decoloración se hace bien, el núcleo de las células conectivas adultas exhibe una delicada red roja, mientras que el de los leucocitos polinucleados, células cromatófilas, corpúsculos de Ehrlich, etc., ofrece un armazón grosero, violáceo ó azulado fuerte.

En resumen : la magnitud y aplanamiento del núcleo, la delicadeza y carácter fuchinófilo de su armazón y la incolorabilidad y aplanamiento del protoplasma (1), son los rasgos que permiten reconocer inmediatamente un elemento conectivo adulto del estroma de cualquiera neoplasia (carcinoma, epitelioma, papiloma, etc.).

Células cianófilas. — En el estroma de todas las neoplasias de marcha rápida (papiloma mucoso, epitelioma, carcinoma, mixoma fibroso, adenoma poliposo de la matriz, etc.), así como en la totalidad de las inflamaciones de marcha crónica (tubérculo, muermo, rino-escleroma, etc.), se observan ya sueltas entre los fascículos, ya conglomeradas en grandes focos extendidos, á veces, en torno de los vasos, unos corpúsculos de pequeña talla, poliédricos ó irregularmente redondeados, de contorno correcto, mononucleados, y caracterizados, sobre todo, por la afinidad especial que su protoplasma posee, para las anilinas básicas. Los colores que más enérgicamente los tiñen son : el azul de metileno y la tionina, reactivos que deben emplearse de preferencia para el estudio de estos corpúsculos, llamados por nosotros en una publicación reciente *células cromófilas ó cianófilas*. Tíñense también perfectamente por el método trimetílico de Unna (mezcla de azul, rojo y violado de metileno), y por la anteriormente descrita fórmula bibásica, con la cual el núcleo queda rojo violado, mientras el protoplasma se tiñe de azul puro. La extraordinaria importancia que estas células (las más abundantes en las infiltraciones de las neoplasias y flegmasías crónicas) deben tener en la cons-

(1) Cuando se colorea con la tionina ó el azul de metileno y se decolora imperfectamente, el cuerpo de las células adultas puede retener con bastante fuerza el color azul. En las decoloraciones más completas, sólo los corpúsculos cianófilos conservan dicha tinta azul.

trucción del estroma, nos obliga á detallar sus propiedades y á exponer sus principales variedades morfológicas (fig. 2, *a* y *b*, y fig. 3).

Forma : Esférica, ovoidea ó ligeramente poliédrica con aristas redondeadas. Los corpúsculos yacentes entre haces, son á menudo alargados y aun fusiformes (fig. 2, *g*, y fig. 1, D). En los grandes conglomerados se presentan poliédricas y separadas por alguna cantidad de un líquido transparente (fig. 3, E). En ciertas células se advierten tal cual arista prolongada en apéndice corto y redondeado.

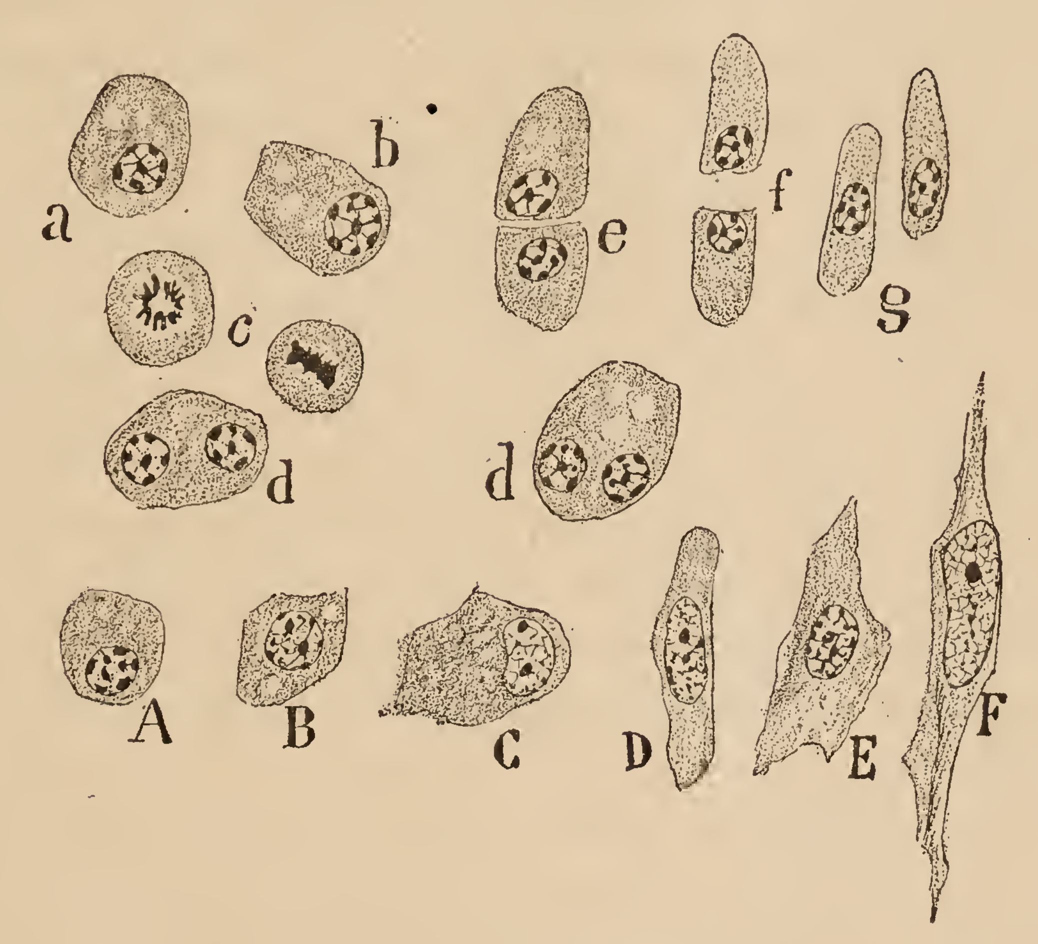


Fig. 2.—Corpúsculos conectivos germinales ó células cianófilas del estroma de las neoplasias. Coloración con la tionina. Objetivo 1'40 apocr. de Zeiss.

A, B, C, etc., fases de transición entre el corpúsculo cianófilo y la célula conectiva fija ; *a* y *b*, corpúsculos cianófilos más frecuentes ; *c*, estas mismas células en curso de mitosis ; *d*, otras con dos núcleos ; *e*, *f*, corpúsculos con indicios de reciente partición ; *g*, células cianófilas alargadas situadas entre haces conectivos.

Núcleo. — Es ordinariamente único, esférico y de un tamaño la mitad ó la tercera parte tan sólo del de las células conectivas adultas. Este núcleo posee una red cromática floja, grosera, como formada por hilos arrosariados (fig. 2, *b*) en gran parte extendida por debajo de la membrana y colorable en violado intenso por la mezcla bibásica, y en verde, por el licor de Ehrlich-Biondi.

Protoplasma.—Varía mucho en cantidad ; cuando es escaso, forma un limbo azulado perinuclear bastante homogéneo ; pero si es abundante, exhibe siempre acumulaciones marginales y una ó varias vacuolas situadas hacia el centro (fig. 2, *a*). En este caso, el núcleo es casi siempre excéntrico y hasta tangencial. La materia cianófila no es granujienta sino

homogénea, lo que distingue bien estas células de los corpúsculos de Ehrlich y de los que encierran granos fuchinófilos.

Variedades.—En *cuanto á la forma*, se advierten diversos tipos, con gradaciones desde el tipo esferoidal ó poliédrico de poco protoplasma, hasta el tipo fusiforme y triangular de cuerpo celular considerable. En la fig. 2, A, B, C, etc., presentamos las variedades más frecuentes halladas en el estroma de las neoplasias. Hagamos notar que la más común de todas es la mitral, semilunar ú ovoidea (fig. 2, *a*, *e*, *f*).

Respecto al núcleo, se distinguen tres variedades que representan verosímilmente fases sucesivas de división: 1.°, célula mononucleada de núcleo algo voluminoso; 2.°, célula con dos núcleos esféricos situados á variables distancias dentro del protoplasma vacuolado; y 3.°, parejas de pequeñas células que se tocan por una cara plana, cerca de la cual hállanse los núcleos (*e*, *f*). Semejantes parejas, indicantes de reciente partición, se observan sobre todo entre los hacecillos conectivos. No es raro que dos ó más parejas se dispongan en fila, constituyendo series que recuerdan las residentes entre los haces del tendón. Finalmente, en ciertos casos, los corpúsculos cianófilos se muestran en curso de mitosis (fig. 2, *c*). Este procedimiento de división recae solamente en las células cianófilas más pequeñas y de forma esférica, y para observarlo es preciso examinar de preferencia los grandes acúmulos celulares del epitelioma y papiloma.

Las fases susodichas, fácilmente reconocibles en el estroma de todos los tumores epiteliales, prueban que las células *cianófilas se multiplican ya por división directa, ya por división mitósica*. Por consiguiente, para explicarse el crecimiento de los infitrados celulares, no es preciso invocar un arribo de leucocitos mononucleados, basta suponer una multiplicación activa de los corpúsculos cianófilos.

Suerte final de las células cianófilas. — En la mayor parte de las flegmasías y de los infiltrados de los tumores, es imposible hallar transiciones entre dichos elementos y las células conectivas adultas. No obstante, recientes estudios en el papiloma y epitelioma, donde el número de estas células es considerable, nos han permitido reconocer algunas fases que pueden estimarse de paso, no á las conectivas adultas, sino más bien á los fibroblastos ó corpúsculos conectivos embrionarios. Como se ve en la figura 2, el protoplasma de las cromatófilas, se alarga (C, D) y no rara vez adquiere forma de huso (D) y hasta triangular: el núcleo se vuelve voluminoso y claro, concentrándose una parte de la cromatina en un grueso nucleolo, y engendrándose una red nuclear más laxa y delicada; finalmente, el protoplasma, que conserva aun su gran afinidad por el azul de metileno y tionina, aparece alguna vez estirado en expansio-

nes (E) y con una morfología que recuerda mucho los fibroblastos del tejido de regeneración de las heridas (células gruesas de protoplasma basiófilo estirado en expansiones ramificadas en ángulo recto y á veces anastomosadas). De todos modos, es preciso confesar que los fibroblastos ó corpúsculos conectivos espesos y estrellados, son raros en el estroma de los tumores, lo que parece indicar un tránsito rápido de la fase de célula cromatófila á la de corpúsculo aplanado adulto.

La existencia constante de los citados tipos de tránsito, nos ha sugerido como hipótesis probable, que las células cianófilas no son otra cosa que las formas gérmenes de los fibroblastos, los cuales á su vez, representan la edad juvenil de los corpúsculos conectivos fijos.

De lo expuesto resulta confirmada, en gran parte, la opinión clásica de los autores, los cuales, desde Virchow acá, han estimado la mayor parte de los corpúsculos de los infiltrados de las neoplasias, como fases jóvenes ó primordiales de los elementos conjuntivos.

Origen de las células cianófilas.—He aquí la cuestión árdua, el punto litigioso, para resolver el cual, no basta atender á los datos que arroja el estudio de las neoplasias; es preciso acudir además al conjunto de nociones que poseemos sobre la estructura, histogénesis y regeneración del tejido conjuntivo. Así y todo, no lograremos resolver terminantemente el problema, pero expondremos la conjetura que, en medio de las dudas racionales que nos asaltan, explica mejor los hechos de observación.

He aquí las principales hipótesis acerca del origen de los corpúsculos conectivos jóvenes, y, por consiguiente de los elementos cromatófilos.

a) Origen sanguíneo. — Cohnheim (1), Ziegler (2), Yersin (3), Tchiswitowich (4), y sobre todo Metchinikoff (5) y Arnold (6), suponen que, por lo menos algunas veces, los linfocitos de la sangre extravasados podrían formar el tejido de granulación de las heridas.

Según Metchinikoff, no sólo los linfocitos, sino hasta los mismos leucocitos grandes polinucleados, podrían en los batracios transformarse en células estrelladas de tejido conectivo. La existencia de divisiones no sería obstáculo para la admisión de esta hipótesis, puesto que está probada la aptitud proliferatoria de los leucocitos, no sólo por las observaciones ya antiguas de Arnold, Ranvier, Stricker, Cajal y Flemming, sino por las

(1) *Cohnheim*: Lecciones de patología general (traducción española) 1877.
(2) *E. Ziegler*: Ueber pathologische Bindegewebesneubildung, 1875.
(3) *Yersin*: *Annales de l'Institut Pasteur*, pág. 257, 1888.
(4) *Tchiswitowich*: *Annal. de l'Institut Pasteur*, Julio, 1889.
(5) *Metchinikoff*: *Virchow's Archiv.*, Julio, 1888; y Leçons sur la Pathologie comparée de l'inflamation. París, 1892.
(6) *Arnold*: Altes und Neues über Wanderzellen, etc., *Virch. Arch.* Bd. 132.

más modernas de Spronck (1) y Metchinikoff (2). Por lo demás, algunos de dichos autores, Metchinikoff por ejemplo, aceptan también para algunos casos, una regeneración conectiva á expensas de las células fijas.

Esta hipótesis no parece aceptable para explicar el origen de las células cromatófilas, aun cuando no se la pueda refutar tampoco en absoluto. He aquí las observaciones que la contrarían:

1.ª Dichos elementos no abundan más en torno de capilares que en torno de venas ó de arterias, y aun de partes poco provistas ó lejanas de los vasos.

2.ª Dentro de los vasos no se hallan células idénticas á las cromatófilas; pues si bien los linfocitos tienen con ellas el parecido de la mononuclearidad, se separan en cambio por la poca ó ninguna colorabilidad del protoplasma en presencia de las anilinas básicas, y por ausencia de vacuolas.

3.ª La escasez de leucocitos mononucleados en comparación con el considerable número de corpúsculos cianófilos del estroma de los tumores, no habla muy en favor de una relación de causalidad entre ambas clases de elementos, aun cuando es preciso confesar que si se probara un gran poder de multiplicación de los linfocitos extravasados, la dificultad desaparecería en gran parte.

4.ª Un origen de leucocitos polinucleados es muy poco probable, no sólo porque estos corpúsculos se encuentran á menudo en vías de destrucción en el estroma, sino por la total ausencia de formas de transición entre ellos y los cianófilos. Hagamos notar también que estos leucocitos carecen de vacuolas grandes, y que su protoplasma no tiene sino débil ó ninguna elección por el azul de metileno.

b) Los corpúsculos conectivos embrionarios de los tumores y del tejido de granulación de las heridas, son el resultado de la proliferación de los elementos fijos, laminosos y estrellados. Los leucocitos serían incapaces de engendrar tejido alguno, abocando á la destrucción y eliminación. Esta opinión, ya defendida por Virchow hace mucho tiempo, va generalizándose de día en día, allegando partidarios tan significados como Ziegler (3) (que ha rectificado en moderna obra su antigua opinión), Grawitz (4), Marchand (5), Klebs (6), Nikiforoff (7), Ribbert (8), Ballance, etc.

(1) *Spronck*: Nederlandsch. Tijdscrift voor Geneeskunde, 1889.
(2) *Metchinikoff*: Leçons sur la pathol comparée de l'inflamation, 1892.
(3) *Ziegler*: *Centralbl. f. allgemein. Pathol.*, núms. 18 y 19, 1890.
(4) *Grawitz*: *Centralbl. f. allgemeine Pathol.*, pág 378, 1890.
(5) *Marchand*: *Centralb. f. allgem. Pathol.*, pág. 578, 1890.
(6) *Klebs*: Die krankhaten Störungen des Baues, etc., des menschlichen Körper, Jena, 1889.
(7) *Nikiforoff*: *Beitrage zu pathologischen Anat.*, de Ziegler, tomo VIII, 1890.
(8) *Ribbert*: *Centralbl. f. allgem. Pathol.*, núm. 21, 1890.

Las observaciones en que se apoya semejante dictamen, son en substancia dos : una positiva, la presencia de mitosis en los corpúsculos conectivos embrionarios del tejido de granulación de las heridas; otra negativa, la imposibilidad de hallar tránsitos morfológicos entre leucocitos extravasados y elementos conjuntivos. Para Nikiforoff, los linfocitos extravasados se convertirían en polinucleados y, finalmente, serían cogidos y digeridos por células conectivas epitelioides y gigantes.

La existencia de mitosis en los corpúsculos conectivos del tejido de reparación de las heridas, es un hecho fácil de demostrar, y lo es también la ninguna participación, en el proceso neoformador, de los leucocitos polinucleados, los cuales se distinguen de las células conectivas por grandes diferencias de colorabilidad y morfología nuclear, y de afinidad del protoplasma por los colores básicos (recuérdese que el núcleo de los leucocitos se tiñe en violado azul por la mezcla bibásica, mientras que el de los corpúsculos conectivos adultos toman color rosa, y que el protoplasma de los leucocitos no atrae al azul de metileno y sí las células conjuntivas embrionarias). No insistiremos sobre este punto, que conceptuamos bien esclarecido por las investigaciones de Nikiforoff, Ballance y Ziegler; pero existe una cuestión que los autores han tratado superficialmente, y sobre la cual debemos hacer hincapié, á saber : la mitosis y, en general, todas las señales de proliferación observadas por los autores, no lo han sido en células fijas adultas, sino en corpúsculos espesos, ricos en protoplasma, fusiformes ó estrellados, provistos de robustas expansiones, en fin, en los *fibroblastos* de Ziegler, células que distan mucho en propiedades de los elementos fijos del tejido conectivo adulto. En virtud de esta laguna de la observación, tácitamente confesada por el hecho de no representar fases mitósicas sino en elementos conectivos embrionarios, ha sido preciso imaginar la caprichosa y singular hipótesis del rejuvenecimiento ó retroceso del elemento fijo al estado embrionario, hipótesis que no tiene en su abono ningún hecho positivo. Por nuestra parte, y después de haber consagrado á este punto una grandísima atención, debemos declarar que no hemos podido hallar jamás, ni en los bordes de las heridas en vías de cicatrización, ni en la trama del epitelioma, papiloma, carcinoma, etc., ningún corpúsculo conectivo fijo en vías de mitosis, á pesar de haber trabajado con los métodos más perfectos y de haber empleado los apocromáticos de Zeiss 1'30, 1'40 y hasta 1'60. Es más, en el seno mismo de los focos de células cianófilas y en los espesos infiltrados que se observan en la periferia del tubérculo, en el nódulo muermoso, etc., nada más fácil que descubrir elementos conectivos fijos, absolutamente indiferentes al proceso, sin la menor señal, ni de vuelta á la fase embrionaria, ni de división celular.

La constancia de estos resultados negativos nos ha sugerido la opinión de que los corpúsculos cianófilos no provienen de las células conectivas fijas, sino de ciertos *elementos germinales esparcidos por las lagunas conectivas, acumulados á veces en torno de vasos*, y los cuales, por su ausencia de diferenciación, han conservado la propiedad de multiplicarse. Estas células no serían otra cosa que los tipos más sencillos de nuestros corpúsculos cianófilos. La célula conectiva adulta, como la célula adulta ósea, como la cartilaginosa, como la nerviosa (probablemente, al menos), representan células viejas que han perdido su virtud proliferatoria, para mejor realizar los actos profesionales que se les han encomendado. Más adelante, expondremos las razones que nos obligan á adoptar esta opinión, la cual concilia mejor que ninguna otra los hechos de observación contradictorios publicados por los autores.

c) Los corpúsculos conectivos embrionarios, provienen, por lo menos en parte, de la proliferación de las células endoteliales de los capilares.—Semejante dictamen, defendido sobre todo por Ziegler y Thoma, autores que también admiten el origen conectivo de muchas de las células del tejido de reparación de las heridas, nos parece insostenible; pues el hecho de que los nuevos elementos de la trama conectiva residan á menudo en torno de vasos, lo mismo puede invocarse como argumento en favor de una procedencia endotelial, que como prueba de un origen leucocitario. Tiene, sin embargo, el hecho más racional interpretación, si lo relacionamos con la proliferación activa de células cianófilas perivasculares. Por lo demás, si en ciertos casos parece iniciarse la formación de fibroblastos en torno de los vasos, no hay que olvidar que en las neoplasias se ven á menudo capilares exentos de corpúsculos perivasculares, así como focos de infiltración, acumulados en parajes desprovistos de vasos. El ejemplo que para fortalecer su tesis citan Ziegler y Thoma, á saber : la existencia de proliferación endotelial en torno de los trombus por ligadura, no nos parece tener fuerza de prueba, por cuanto las células neoformadas podrían dimanar, ora de elementos cromatófilos residentes en la endo-arteria, ora de linfocitos arribados por los capilares de nueva formación.

d) Las células conectivas embrionarias de las neoplasias, flegmasías crónicas y del tejido de granulación, no provendrían ni de células fijas, ni de leucocitos, ni de endotelio, sino de ciertos corpúsculos germinales conectivos residentes en las lagunas, y especialmente acumulados, ya bajo los epitelios, ya en torno de vasos de cierto calibre.—Estas células, bajo la influencia de ciertos excitantes (productos resultantes de células necrosadas, de exudados alterados, secreciones bacterianas, acaso la acción misma del aire), entrarían en división, generando un gran número

de corpúsculos cianófilos, algunos de los cuales se transformarían progresivamente en fibroblastos, y ulteriormente en corpúsculos conjuntivos fijos.

He aquí las razones que nos inclinan á adoptar este dictamen :

1.ª Cuando se examina una preparación fresca de tejido conectivo del conejo, previa inyección intersticial con una solución salina indiferente, donde se haya disuelto azul de metileno y fuchina en proporción del medio por 100, aparecen tres clases de células bien distintas : 1) *células fijas*, laminosas, con ancho y delgado núcleo, teñido en azul pálido, y un protoplasma granuloso casi incoloro y estirado en largas expansiones; 2) *leucocitos polinucleados* en cortísimo número; y 3) ciertos *elementos esféricos*, ovoideos ó poliédricos, de protoplasma cromófilo, y provistos de un núcleo esferoidal rico en cromatina y coloreado en violeta intenso por la mezcla bibásica. Estas últimas células, bien perceptibles en el conejo de pocos días, se unen por suaves gradaciones con los corpúsculos fijos. En el adulto, las formas de transición son mucho más raras. Por los caracteres indicados, semejantes corpúsculos pueden estimarse idénticos á los elementos cromatófilos del estroma de las neoplasias.

Habiendo examinado con el método de coloración de la tionina finas secciones de diversos órganos del hombre, nos hemos convencido de que las células cianófilas no faltan jamás en el tejido conectivo laxo ; pero se acumulan particularmente en el estroma de las glándulas y en el dermis papilar de las mucosas y piel. Así, cuando se examina un corte vertical de la lengua humana, se advierte en el espesor de las papilas un gran número de células cianófilas pequeñas, medianas y grandes, con todos los caracteres de las descritas en los tumores. El núcleo es de ordinario excéntrico, y no es raro hallarlo doble y hasta cuádruple. En este último caso, la célula adquiere tamaño desusado, y se parece, salvo la ausencia de expansiones, á un corpúsculo epitelioide del tejido de granulación. En las glándulas salivares (submaxilar del hombre), los corpúsculos cromatófilos se hallan en los gruesos tabiques conectivos, concentrándose en torno de vasos venosos y arteriales. En la córnea, residen exclusivamente en la zona periférica, no lejos del iris, por debajo del epitelio y en torno de los capilares perikeráticos. Abundan también bajo el epitelio conjuntival de la esclerótica. En el bazo y ganglios linfáticos se ven asimismo, habitando hasta en el espesor de los tabiques del estroma. Es indudable que algunos de los tipos celulares ricos en protoplasma y de formas más ó menos redondeadas, descritas por Flemming, Hoyer y por nosotros mismos en los ganglios linfáticos, y por Heindenhain en el tejido linfoide del intestino, no son otra cosa que células-gérmenes de tejido conjuntivo que se han considerado, sin razones suficientes, ora como

leucocitos mononucleados, ora como formas jóvenes de éstos (leucoblastos de Loevit). La presencia de fases de partición de los corpúsculos cianófilos normales en las mucosas y glándulas, acaso indique una renovación fisiológica activa de las células conectivas fijas.

2.ª Los corpúsculos conectivos fijos de los bordes de las heridas en vías de cicatrización, no presentan mitosis ni señal alguna de variación ó reversión al estado embrionario. En cambio, se encuentran, generalmente cerca de los vasos pequeños, elementos nucleados, exentos de expansiones y escasos de protoplasma, en los cuales se hallan fases de partición, ya mitósica é indirecta. A expensas de estos elementos, se engendran los fibroblastos, gruesos corpúsculos fusiformes provistos de expansiones, capaces de mitosis, y bien descritos por Ziegler, Nikiforoff, Ballance, Thoma, etc.

3.ª En las neoplasias no se observan nunca células fijas en vías de partición, ni con señales de reversión embrionaria, aunque aparezcan envueltas en el tejido de infiltración.

4.ª Nadie ha probado que un corpúsculo conectivo adulto, es decir, de núcleo lenticular pobre en cromatina, y provisto de crestas y de expansiones aplanadas, sea capaz de proliferar. En cambio, la naturaleza nos ofrece muchos ejemplos de tejidos, cuya renovación y regeneración se verifica exclusivamente á expensas de ciertas células gérmenes que se mantienen sin diferenciación adulta, y al parecer sin más atributo fisiológico que la generación. Citemos algunos de ellos.

Los hematíes se producen en las aves según los experimentos de Bizzozero (1) y Doenys (2) á expensas de ciertos corpúsculos hialinos, capaces de mitosis, con ó sin materia colorante, y yacentes en la periferia del contenido sanguíneo de ciertos espacios venosos de la médula ósea. Las células hemáticas germinales que Loevit (3), designa con el nombre de *eritroblastos* (los *prothematoblastos* de Malassez, nuestras células *semihialinas*), no entran normalmente en circulación : al torrente circulatorio llegan solamente los hematíes que han alcanzado la plenitud de su desarrollo, quedando los eritroblastos dentro de la médula ósea, donde constituyen una reserva embrionaria permanente, destinada á reparar la constante destrucción de glóbulos rojos.

En el cuerpo de Malpigio de la piel y, en general, en todos los epi-

(1) *Bizzozero*: Nouvelles recherches sur la structure de la moelle des os chez les oiseaux. *Archives ital. de Biol.*, 1891.

(2) *Doenys*: La structure de la moelle des os et la génese du sang chez les oiseaux, *La cellule*, t. IV, 1887.

(3) *Loevit*: Ueber die Bildung rother und weisser Blutkörperchen., *Prag. med. Wochenschr*, t. VIII, 1883.

telios extratificados, la regeneración no corre á cargo de las células adultas, sino de los corpúsculos constitutivos de la hilera profunda, llamada *capa germinal*. Sólo en esta hilera obsérvanse fases mitósicas. Acabada la división, una de las células hijas queda en su lugar, manteniendo su condición de germen y la otra se transforma en corpúsculo adulto.

De lo que se infiere que en el fenómeno de la división no hay un reparto equitativo de cualidades anatomo-fisiológicas: en la célula-germen se ha concentrado la virtud generativa y todo el conjunto de las representaciones hereditarias, histogénicas y fisiológicas, pudiéndosela considerar como virtualmente inmortal; mientras que la otra célula parece haber recibido exclusivamente el legado histogenético (es decir, la capacidad de formar un tejido adulto) con sus obligadas consecuencias, la esterilidad, la degeneración (infiltración de eleidina, de keratina, etc.) y la muerte. Este contraste de propiedades entre los elementos resultantes de un acto de división, no depende quizá de las diversas condiciones mesológicas en que las células hijas viven, pues en otros tejidos como el testicular, el de la médula de los huesos, etc., ocurre el mismo fenómeno, sin que el medio experimente, al menos desde el punto de vista alimenticio, modificaciones bien acusadas.

Otro ejemplo elocuentísimo nos muestra el hueso, en donde, como es sabido, la regeneración no es la obra de los corpúsculos de Virchow, sino de los *osteoblastos*, elementos indiferenciados residentes en el periostio y en la médula ósea.

Citemos todavía: los tubos seminíferos, en los cuales la generación se verifica solamente en ciertos elementos periféricos germinales (los corpúsculos seminoformadores algo avanzados y los zoospermas adultos son incapaces de generación); el cartílago, en donde según los experimentos de Sieveking y Schwalbe (que nosotros hemos confirmado), cesan definitivamente las mitosis dos meses después del nacimiento, creciendo en lo sucesivo por aposición, es decir, por diferenciación en cartilaginosas de ciertas células indiferenciadas residentes en el pericondrio; la fibra muscular, en la cual, según Bizzozero (1), se pierde la facultad reproductora en cuanto se deposita la costra estriada y esto dentro del período embrionario (2); el tejido nervioso, cuyas células por haber alcanza-

(1) *Bizzozero*: Accroissement et regeneration dans l'organisme, *Arch. ital. de Biologie*. t. XXI, fasc. I, 1894.

(2) El tejido muscular es en parte regenerable á consecuencia de heridas ó de inflamaciones productoras de necrosis del material estriado. Pero tocante al mecanismo de esta regeneración, los pareceres andan divididos. Para Waldeyer, Wittich, etc., las fibras nuevas provendrían de corpúsculos conjuntivos del perimisio interno; otros sabios como Weber, Peremeschko, Neumann, atribuyen la regeneración á los núcleos del trozo de la fibra muscular subsistente, los cuales se divi-

do todas en el adulto una completa diferenciación histogénica, han perdido totalmente la virtud regenerativa, etc.

Las anteriores observaciones tienden á establecer una doctrina general sobre la composición de los tejidos, que vamos á exponer sucintamente.

El organismo consta de dos clases muy diversas de elementos: 1.ª, células adultas, irreversibles al estado embrionario, altamente diferenciadas bajo el aspecto estructural y químico, á fin de realizar lo mejor posible determinada función, é incapaces, acaso en virtud de esta misma adaptación exclusiva, de desarrollar actividad generativa; y 2.ª, corpúsculos gérmenes, es decir, células indiferenciadas, pero específicas de cada tejido, desprovistas de actividad fisiológica útil, mas á cuyo cargo corre la regeneración, ya fisiológica, ya patológica de los tejidos. Estos últimos corpúsculos residen en los tejidos en proporciones variables, y á su desigual repartición se debe el distinto poder regenerador de cada trama histológica. Los tejidos dotados de muchas células-gérmenes, cuales son: el óseo, el conjuntivo, el sanguíneo, el testicular y los epitelios estratificados, gozan de un poder generador considerable; ciertas glándulas (hígado, salivares, riñón, etc.), donde faltan ó se encuentran pocos elementos-gérmenes, no se reproducen ó se regeneran de un modo incompleto. En fin, la incapacidad regenerativa de los corpúsculos nerviosos dimana de que las células específicas germinales se agotaron ya, como prueban las observaciones de His, en las más tempranas fases de la evolución del eje cefalo-raquídeo. Hay tejidos, como el vascular, el de los ganglios linfáticos y bazo, etc., donde parece, á primera vista, faltar la mencionada distinción en células germinales y células adultas estériles; pero si bien se reflexiona sobre el carácter y propiedades de los mismos, luego se cae en la cuenta: 1.º, de que las células endoteliales de los capilares, únicos elementos vasculares donde se han visto irrecusablemente fases mitósicas, podrían representar sencillamente el estado germinal del endotelio adulto residente en arterias y venas (esto explica por qué no hay regeneración directa de vasos gruesos y sí de capilares, y por qué cuando, en el curso de un trombus absorbido, se restablece la luz vascular, ésta resulta siempre de la dilatación de un capilar neoformado); y 2.º, que la médula del hueso y ganglios linfáticos, etc., no pueden estimarse, al menos en su totalidad, como tejidos adultos, sino como el depósito de las

dirían, produciendo yemas ó brotes de fibras nuevas. Dictamen semejante defienden Kiby, Volkman, Nauwerck, etc.

Las células-gérmenes serían, pues, esos territorios indiferenciados que rodean los núcleos de la fibra estriada; la materia contráctil no participa verosímilmente en la regeneración.

células-gérmenes de otros tejidos (osteoblastos, leucoblastos ó células formadoras de glóbulos de linfa, eritroblastos ó productores de hematíes, etc.).

También cabe explicar por esta doctrina el distinto poder regenerativo de un mismo tejido en distintas clases de vertebrados; ello dependería de la desigual abundancia, en cada animal, de los corpúsculos germinales específicos ó de la diferenciación incompleta de los elementos adultos.

Células con esferas fuchinófilas *(corpúsculos de Russel)*.—Hace algunos años, durante la época en que se exploraba activamente la pretendida parasitología del carcinoma, Russel (1), halló dentro de las células del cáncer, así como en el estroma, ciertos cuerpos esféricos, homogéneos, á menudo reunidos en grupos, que se distinguen por su gran afinidad por la fuchina básica. Según Russel, los citados corpúsculos no serían otra cosa que hongos germmiparos capaces de colonizar en nuestros tejidos, y de provocar graves neoplasias.

Touton (2) halló igualmente estos cuerpos singulares en el sarcoma y epitelioma, pero no admitió su naturaleza parasitaria, inclinándose á estimarlos como pedazos de trombus hialinos englobados por leucocitos, por cuanto masas esféricas semejantes ó igualmente ávidas de la fuchina, se hallan también en los capilares sanguíneos trombóticos. En otro trabajo (3) declara este mismo autor haber sorprendido los cuerpos fuchinófilos en un sarcoma múltiple de la piel y particularmente en la trama conectiva próxima á los vasos.

La distribución de estos cuerpos es muy extensa, abarcando un gran número de estados patológicos. Así, Karg (4) los ha hallado en el sarcoma y en los focos tuberculosos, y Klien (5) que los ha reconocido en algunas inflamaciones y tumores, sospecha que residen también en el estado normal. Nosotros los hemos hallado en casi todos los tumores é inflamaciones crónicas, á saber: el sarcoma, mixoma, fibroma, adenoma poliposo, carcinoma, epitelioma, fibro-sarcoma, papiloma mucoso, condiloma sifilítico, chancro sifilítico, goma, tuberculosis, supuraciones crónicas, etc., y lo que es más significativo, en el tejido submucoso de la laringe é intestino sanos, en la trama intersticial de glándulas mucosas

(1) *Russel:* Die Mikroorganismen des Carcinoma. *Wien. med. Blätter*, n.° 1, 1891.

(2) *Touton:* Ueber Russell'sche Fuchinkörperchen und Goldmann'sche Kugelzellen. *Virch. Archiv*, Bd. 132, 1892.

(3) *Touton: Münsch. méd. Wochensch.* Jahrg, 1893, n.° 27.

(4) *Karg:* Das Carcinom. *Deutsch. Zeit. Arch. f.*, etc. Bd. 34.

(5) *Klien:* Ueber die Beziehungen der Russel'schen Fuchsinkörpechen, etc. *Ziegler's Beitrage*, etc. Bd. XI, 1892.

normales del hombre y en las masas citógenas de los ganglios linfáticos de individuos jóvenes y sanos (muertos por traumatismos).

Tocante á la significación de estos cuerpos, los pareceres andan divididos, si bien convienen todos, ó casi todos, en que no son parásitos. Para Shattock y Ballance, se trataría de fenómenos degenerativos, especie de coagulación de la albúmina celular. Baum (1), que los ha teñido en carcinomas y sarcomas con el método imaginado por Altmann para la demostración de las granulaciones protoplásmicas, conjetura que se relacionan con la metamorfosis grasienta de los tumores. Parecido dictamen sostiene Klien. En fin, Nœggerath (2) los estima como productos derivados del núcleo, y Touton como pedazos de trombus englobados por fagocitos.

A fin de saber á qué atenernos sobre la naturaleza y significación de los cuerpos fuchinófilos en las neoplasias, hemos hecho de ellos un minucioso análisis, cuyos resultados esenciales vamos á referir.

Residencia de los cuerpos de Russel. — No faltan jamás en el estroma de ninguna neoplasia, y es casi seguro que se hallan en toda flegmasía crónica asociada á neoformación conectiva. Pero, contra Russel, debemos declarar que nunca se los encuentra dentro de las células epiteliales; son, como las células de Ehrlich y los corpúsculos cianófilos, factores constantes de construcción del tejido conectivo de las neoplasias. Prefieren en éstas los focos extensos de infiltración del estroma; pero habitan también, como han señalado los autores, lejos de las células cianófilas, entre los mismos haces conectivos adultos. Cuando se examina un corte de un tubérculo miliar, se ve que dichas esferas residen exclusivamente en las zonas periféricas, allí donde la neoformación conjuntiva es más activa. Pero donde los cuerpos fuchinófilos son abundantísimos, hasta el punto de imprimir un sello especialísimo á la neoplasia, es en el estroma de los papilomas mucosos (coliflores), condilomas sifilíticos y venéreos y epiteliomas papilares. Así, en un papiloma mucoso de los órganos genitales externos de la mujer, los infiltrados celulares de las papilas se mostraban cuajadas de corpúsculos fuchinófilos (fig. 3), y no faltaban tampoco en los nidos conectivos embrionarios situados en el tejido fibroso denso del arranque del tumor (3). Después de los papilomas mucosos,

(1) *Baum*: Ueber granulare Einschlusse in Geschwulszellen. *Arch. f. mikr. Anat.* Bd. 39, 1892.

(2) *Nœggerath:* Beitrage zur Structur u. Entwikel. des Carcinom. Wiesbaden, 1892.

(3) En general, las formas jóvenes con granos finos de las células eritrófilas, residen en las partes cercanas al epitelio (papiloma, condiloma, etc.), y especialmente en el seno de los conglomerados de corpúsculos cromatófilos; mientras que las formas voluminosas y los cuerpos fuchinófilos colosales, ya aislados, ya reunidos

los tumores más ricos en cuerpos de Russel son los epiteliomas vellosos y papilosos (epitelioma pene, epitelioma papiloso de la faringe, etc.). En general, cabe afirmar que toda neoplasia cuyo estroma es rico en infiltrados embrionarios, contiene muchos cuerpos fuchinófilos. Hay, sin em-

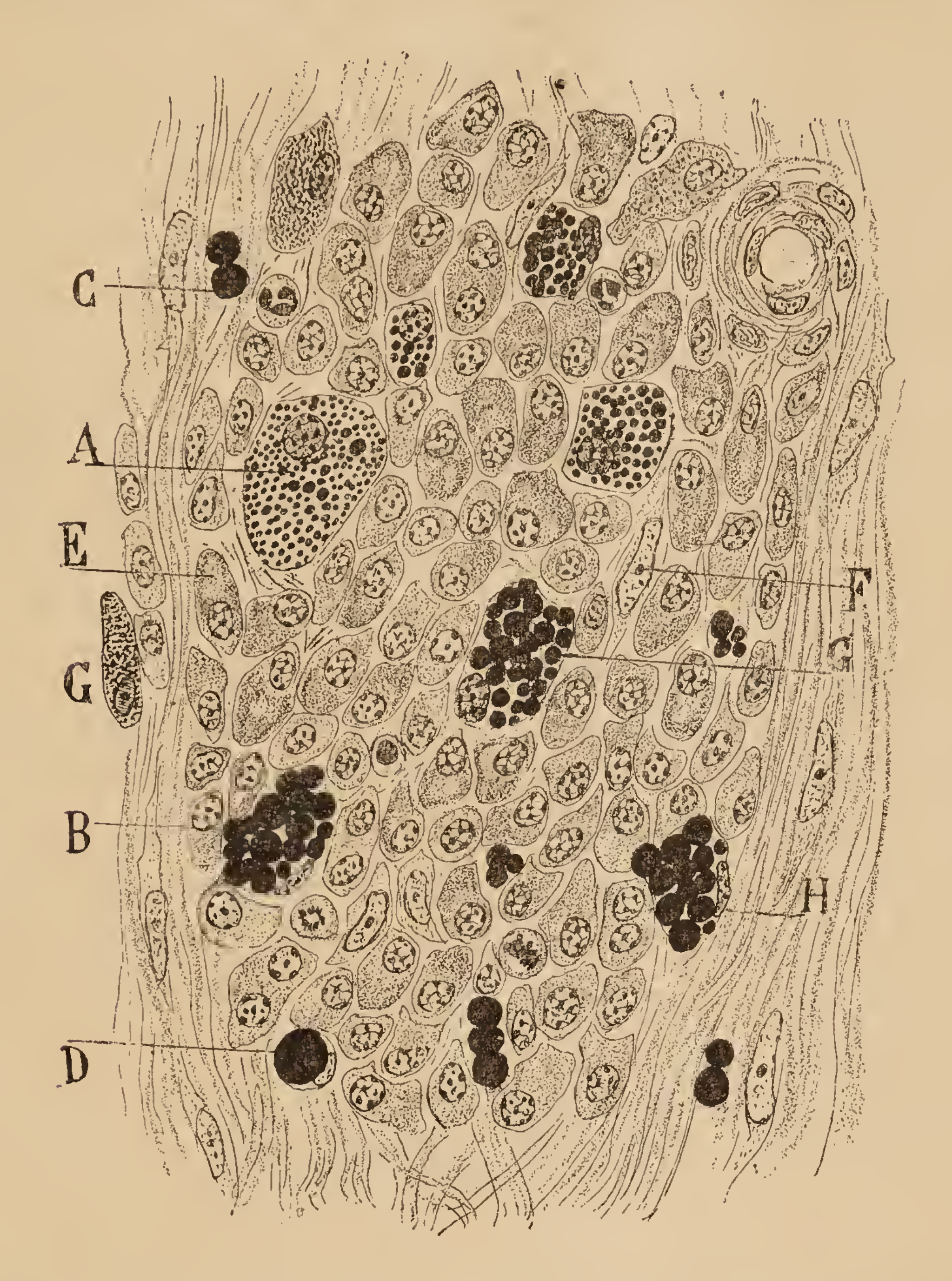


Fig. 3. — Nódulo embrionario del estroma de un papiloma mucoso de los órganos genitales externos. Las esferas negras son los cuerpos fuchinófilos de Russel. Objetivo 1'40 de Zeiss.

A, célula con finos cuerpos fuchinófilos ; B y G, células con granos más robustos ; D, cuerpo fuchinófilo aislado y englobado en un leucocito ; C, cuerpos fuchinófilos sueltos ; E, célula cianófila ; F, corpúsculo conectivo adulto.

bargo, algunas excepciones : ciertos sarcomas (sarcoma fasciculado), carecen por completo de estos cuerpos, y se ven epiteliomas del labio muy abundantes en células conectivas embrionarias, sumamente pobres en corpúsculos de Russel.

en grupos de dos á cuatro, yacen en el estroma más hondo, casi exclusivamente formado de fascículos y, por consiguiente, más antiguo. Esto corrobora la opinión de que las células poliédricas con muchos granos fuchinófilos finos, representan la fase joven de los cuerpos de Russel.

Propiedades morfológicas.— Los cuerpos fuchinófilos se presentan de cinco maneras :

1.° Esferas finísimas de menos de una milésima, que llenan por completo el protoplasma de una célula poliédrica provista de núcleo esférico, pequeño y más ó menos ladeado. En esta fase, las células con cuerpos fuchinófilos se asemejan extraordinariamente á un corpúsculo de Ehrlich, sin más diferencia que los granos son algo más gruesos y atraen más vivamente la fuchina que los de estos elementos. A esta forma, que indubitablemente es la primordial, llamaremos fase de las *células con granos fuchinófilos* ó de las *células granulosas eritrófilas* (fig. 3, A).

2.° En medio de las esférulas, se ven otras mucho mayores que alcanzan ya dos ó más μ ; el núcleo se hace periférico, y el protoplasma adquiere tal transparencia, que no puede distinguirse bien ni aun con los fuertes apocromáticos. El corpúsculo conserva todavía la membrana y una forma general poliédrica (fig. 3, C). Esta fase no es sino el resultado del crecimiento insólito de algunas esferas fuchinófilas y de la atrofia protoplasmática concomitante.

3.° Grandes conglomerados irregulares de esferas fuchinófilas hialinas exentas de membrana, y apenas enlazadas por una materia transparente. La membrana de cubierta celular ha sido destruída, el núcleo yace periférico, notablemente atrofiado ; á veces desaparece del todo, y las esferas están retenidas por tenue ganga que no tarda en disolverse. El número de gruesas esferas constitutivas de la colonia, varía entre 4 y 10 ó 12 (fig. 3, HB).

4.° Gruesas esferas aisladas, ya independientes, ya englobadas en fagocitos. La dispersión de las esferas por ruptura de la célula contentora, ha llevado estos cuerpos á todos los intersticios del estroma (fig. 3, C), hasta las lagunas linfáticas más lejanas del tumor. En su curso errante, pueden ser encarceladas por leucocitos, y así se explica el caso, bastante común, de encontrar en medio del tejido fibroso una esfera gruesa, rodeada de finísima membrana, por debajo de la cual destaca un núcleo adelgazado y medio atrofiado (fig. 3, D). Acaso algunas de estas disposiciones sean ajenas á la fagocitosis y dependan del crecimiento exclusivo de una ó dos esferas dentro de un corpúsculo eritrófilo pequeño.

5.° Masas fuchinófilas enormes, verrugosas, extracelulares, que parecen resultar de la fusión y degeneración de varios cuerpos fuchinófilos robustos que han permanecido mucho tiempo en contacto. Estas masas, que pueden tener varias centésimas de diámetro, son raras en el estroma de los tumores ; pero se las halla á menudo en estado normal en el tejido conectivo de muchas glándulas (por ejemplo, en las glándulas mucosas de los viejos).

Caracteres químicos de los cuerpos fuchinófilos.—Son altamente significativos, y en ellos se basa la individualización de estos corpúsculos. Ante todo, débese mencionar su gran afinidad por la fuchina, ya señalada por Russel. Un buen método de teñido es el de triple coloración anteriormente descrito (fuchina con pícrico é índigo-carmín), en el cual los fascículos conjuntivos aparecen azules, los epitelios verdes, las fibras de elacina, rojas, los núcleos rosáceos y los cuerpos fuchinófilos intensamente rojos. Por este método, los granos de las células de Ehrlich no se coloran ó se impregnan tan ligeramente, que pasan desapercibidos. El método bibásico es también excelente : convenientemente aplicado, colora dichos cuerpos en rojo ó rojo purpúreo, los núcleos en violado, y los granos de las células de Ehrlich en azul claro ó azul violáceo. El procedimiento de Gram también los hace resaltar intensamente, como ya demostró Touton, quien los ha teñido además por la safranina (coloración de fondo con este reactivo y nuclear con hematoxilina).

Aplicando el método de Sanfelice para los blastomicetos, los cuerpos de Russel se coloran lo mismo que éstos, es decir, en verde, mientras que los núcleos aparecen rojos (el método de Sanfelice consiste en someter los cortes á una mezcla de safranina y de verde de malaquita, decolorando después en ácido oxálico y alcohol). Un procedimiento muy seguro, y que permite ver dichas esferas al primer golpe de vista, es el siguiente: Los cortes se colocan por algunos minutos en una solución concentrada de fuchina ácida ; se llevan después por cinco ó seis minutos á la mezcla picro-índigo-carmín, terminando por la decoloración rápida en alcohol y el aclaramiento en xilol ó bergamota. Sólo los cuerpos fuchinófilos quedan rojos ; los núcleos se muestran rosáceos, verdes los epitelios, y azules los fascículos conectivos.

La tionina da asimismo preparados satisfactorios, no por su acción selectiva sobre dichos cuerpos, sino porque les presta por metacromasia una tinta diversa que la impresa á las granulaciones de las células de Ehrlich. Mientras éstas se tiñen en rojo heliotropo, aquéllos toman un tinte azul claro, tanto más claro cuanto más gruesos son. El azul de metileno, la safranina y la vesubina, los coloran débilmente. El violado de genciana posee para con ellos mayor afinidad ; así, cuando se tiñen los cortes en este reactivo y luego se llevan á la picro-fuchina de Gieson (dos minutos), seguida de decoloración en alcohol, etc., todos los núcleos se destiñen, conservando exclusivamente las esferas de Russel el color violado. Hasta los conglomerados de substancia hialina fuchinófila de los vasos, suelen decolorarse.

En suma ; las propiedades tintóreas de los cuerpos de Russel parecen indicar que están formados de una substancia proteica, fuertemente ba-

siófila, no muy lejana de las granulaciones de los corpúsculos de Ehrlich.

¿Qué significación fisiológica otorgaremos á las células eritrófilas, fabricadoras de las esferas de Russel?

Desde luego no es posible aceptar que tales células sean leucocitos cargados de productos trombóticos tomados de los vasos, como quiere Touton, porque : 1.° Las masas hialinas esferoidales y fuchinófilas de los vasos no se hallan solamente en capilares estáticos ó trombóticos, sino en vasos totalmente normales (1). 2.° Jamás se ve dentro de un vaso un leucocito con granos fuchinófilos. 3.° La célula eritrófila no puede considerarse como un glóbulo blanco, pues además de carecer del núcleo propio de la inmensa mayoría de los leucocitos (núcleo múltiple ó con gibosidades) posee un protoplasma mucho más abundante y modelado en forma poliédrica ó esferoidal.

Tampoco cabe relacionar los cuerpos de Russel con las granulaciones de Altmann, ni con la metamorfosis grasosa de los tumores (Baum y Klien) : 1.°, porque aquellos se coloran por métodos que no tiñen las granulaciones de Altmann ; 2.°, porque se los halla abundantísimos en epiteliomas y papilomas completamente exentos de degeneración grasienta.

Menos cabe interpretarlos como formas vivas ó como parásitos análogos á los blastomicetos de Bussi, Roncali, Corselli y Frisco, Sanfelice, etc., porque : 1.°, carecen de membrana y de todo rastro de estructura ; 2.°, porque se hallan en casi todos los procesos patológicos asociados á la neoformación conjuntiva y además en el estado normal ; 3.°, porque carecen de la gruesa cápsula de los blastomicetos y de toda señal de generación gemípara.

Después de madura reflexión y de observar atentamente cientos de preparaciones cuajadas de células eritrófilas y de esferas de Russel, nosotros nos inclinamos á considerar tales elementos como una variedad de corpúsculos de Ehrlich ó mejor todavía como una degeneración de las

(1) Nosotros hemos visto esferas y masas fuchinófilas en torno de hematíes, dentro de los capilares normales del conejo, conejillo de Indias y perro, y singularmente en el cerebro donde, á propósito de ensayos en el método bibásico anteriormente descrito, nos hemos convencido de que en toda coagulación intravascular *post mortem*, se depositan dos substancias : una fibrilar, más ó menos reticulada, poco ó nada colorable con la fuchina, pero muy ácida del violado de genciana (método de Gram modificado por Weigert) ; otra, dispuesta en costras, en esferas, en conglomerados, ya sueltos, ya revistiendo los filamentos de fibrina ó los hematíes, y sumamente ávida de la fuchina básica. Ignoramos si esta materia fuchinófila procede del plasma ó de los glóbulos rojos ; de todos modos, es muy probable que represente un producto *post mortem*, porque ni el plasma, ni los hematíes frescos, convenientemente fijados por desecación, atraen vivamente la fuchina.

células cebadas normales. En virtud de influencias morbosas indeterminables, los granos basiófilos de los corpúsculos de Ehrlich, adquirirían enorme desarrollo, mudarían sus propiedades químicas y acabarían por destruir el cuerpo celular. Las substancias determinantes de este cambio de propiedades de los corpúsculos de Ehrlich, son producidas acaso por los elementos cromatófilos ó por algún otro corpúsculo especialmente acumulado en los focos de infiltración del estroma.

En favor de esta interpretación, hablan las siguientes observaciones: 1.ª En el estadio primordial de las células eritrófilas, encuéntranse á veces algunos granitos gruesos coloreables por la fuchina básica, y otros finos menos ávidos de ella y que la mezcla bibásica colora en violado claro. 2.ª En el tejido submucoso normal de la epiglotis del viejo, hemos visto muchas células cebadas, cuyos granos basiófilos todavía afines de la tionina que los impregna en rojo heliotropo, atraían ya con cierta intensidad la fuchina básica, siendo de advertir que en estas preparaciones abundaban mucho las células de cuerpos fuchinófilos pequeños, medianos y grandes. 3.ª En ciertas células cebadas, algunos granos alcanzan tamaño desusado (1), disminuyendo su afinidad por la tionina que los colora en azul pálido, como á las esferas eritrófilas 4.ª Jamás hemos visto una célula eritrófila en vías de proliferación, y, en cambio, todas las que encierran gruesos granos, muestran señales de destrucción. 5.ª En los focos de infiltración henchidos de células eritrófilas, son escasos los corpúsculos de Ehrlich.

Como los cuerpos fuchinófilos se hallan de vez en cuando en los tejidos normales, particularmente en el dermis de las mucosas y en la trama de los órganos linfoides (ganglios y bazo), es preciso admitir que el proceso degenerativo de las células cebadas se da también en estado fisiológico. Acaso se trate de un modo de muerte natural de los corpúsculos de Ehrlich. De todos modos, esta enfermedad, que podríamos llamar *degeneración fuchinófila* de los citados corpúsculos, se acrece extraordinariamente en ciertos estados patológicos. Por lo demás, el carácter degenerativo del proceso que estudiamos, nos parece indudable, considerando la fijeza del producto (que tiende á aumentar progresivamente sin que se adviertan señales de disolución en los plasmas conectivos) y la destrucción del protoplasma secretor.

(1) Por lo demás, el hecho de aumentar notablemente la dimensión de los granos basiófilos, no es raro ni mucho menos. Entre otros ejemplos, mencionaremos ciertos leucocitos con granos basiófilos (colorables en rojo heliotropo por la tionina) de la sangre de los reptiles (lagartija): dichos granos, que alcanzan dimensiones de dos y más milésimas, no parecen representar sino el resultado de la hipertrofia de las granulaciones finas de otros glóbulos blancos.

Linfocitos.— En el estroma del papiloma, epitelioma, carcinoma, mixoma, etc., no faltan nunca ciertos corpúsculos pequeños, esféricos, casi exentos de protoplasma y provistos de un núcleo esferoidal, cuya cromatina reticulada atrae vivamente el carmín y las anilinas básicas. Con la mezcla de Biondi, este núcleo adquiere un tono verde intenso, mientras que, en presencia de la solución bibásica, se colorea de azul violado obscuro. En torno del núcleo, el protoplasma, sumamente delgado, no se colora por las anilinas básicas, carácter éste importante, pues sirve para distinguir los linfocitos extravasados de los corpúsculos cromatófilos.

Ciertos linfocitos exhiben un núcleo provisto de una red cromática más pálida, es decir, menos intensamente coloreable por las anilinas. Tales corpúsculos son también los primeros que pierden el color, en cuanto se prolonga algo la decoloración de la tionina, safranina, etc.

La naturaleza leucocitiva de estas células, nos parece probada por las siguientes consideraciones: 1.ª, elementos enteramente semejantes se ven dentro de los vasos y en torno de éstos; 2.ª, tales células, poseen virtud emigratoria y contráctil, pues se los halla, no sólo en todo el espesor del estroma de los tumores y de las flegmasías crónicas, sino en los intersticios de las células epiteliales y hasta en el espesor de éstas.

Por lo demás, la emigración de linfocitos al estroma de los tumores epiteliales, podría fácilmente explicarse, aun en ausencia de inflamación, admitiendo una acción quimiotáctica especial de las materias desasimiladas por el epitelio del tumor. Acaso los leucocitos que infiltran ya normalmente el cuerpo de Malpigio, penetren también en éste atraídos por materias reclamos.

Células de Ehrlich ó células cebadas. — Bien estudiadas en las afecciones cutáneas por Unna (1), que las ha teñido por un procedimiento especial (acción de azul de metileno policrómico y decoloración en ácidos) y cuidadosamente descritas en las infecciones por Jadasson y Marschalko (2), constituyen un factor absolutamente constante del epitelioma, al cual acompañan hasta en sus metastasis ganglionares y viscerales.

Estos corpúsculos se reconocen, como es sabido, por presentar en su protoplasma un gran número de esférulas brillantes, intensamente colorables por la zafranina, azul de metileno y otras anilinas básicas, refractarias al carmín y colores ácidos, y ávidas sobre todo de la tionina, que, como han observado Jadasson y Marschalkó, tiene la propiedad de colorarlas en rojo heliotropo (la tionina tiñe de azul los núcleos). Por lo de-

(1) *Unna*, Die specifiche Färbung des Mastzellenkörnumg. (Monatsh. f. prak. Dematol. Bad. XIX, 1894).

(2) *Marschalkó*, Ueber die sogenanten Plasmazellen, etc. (*Arch. f. Dermat. u Syphil.*). Bd. XXX, 1895.

más, el protoplasma de estas células es abundantísimo, y en su espesor se encierra un núcleo pequeño (la mitad más pequeño que el de los corpúsculos conjuntivos), ordinariamente esférico y no muy rico en cromatina.

Bajo dos formas se presentan en el estroma de los tumores las células de Ehrlich: esféricas ó en reposo, é irregulares ó en curso de emigración.

La *forma esférica* ó de reposo domina en los parajes profundos del estroma, lejos de las masas epiteliales. En ella, los gránulos son abundantes y gruesos, y apenas dejan ver el núcleo. A veces, en torno del protoplasma y en plena substancia conjuntiva, se dibuja un elegante limbo ó corona, cuyo color rosáceo (por la tionina) se desvanece suavemente á cierta distancia de la célula. Este limbo, que llamaremos *atmósfera secretoria*, ha sido primeramente mencionado por Lavdowsky (1) en las células de Ehrlich de la rana; en el hombre adquiere gran espesor, y se observa, sobre todo, cuando las células parecen haber permanecido mucho tiempo en reposo. Las atmósferas secretorias más bellas y espesas, hémoslas hallado en los mixomas nasales, en los miomas uterinos y en los condilomas sifilíticos. Recientemente, los hemos observado también en nódulos muermosos del conejillo de Indias; pero en éstos el limbo se presantaba mucho más delgado.

La *forma irregular* (fusiforme, estrellada, etc.), de las células de Ehrlich es comunísima en los alrededores de las masas epitélicas del papiloma y epitelioma, y sobre todo en las junturas separatorias de los elementos malpigianos, por las cuales se escurren algunas *Mastzellen* hasta la vecindad de los globos. A medida que, merced á sus movimientos amiboides, avanzan por el epitelio, descargan sus granitos, que se disuelven en el plasma intersticial.

¿Qué significación tienen las *Mastzellen?* ¿Son leucocitos emigrados ó alguna variedad de corpúsculos conjuntivos? Marschalkó, entre otros, ha intentado demostrar que, en ciertas infecciones, las células de Ehrlich provienen de la sangre, en la cual estarían respresentadas por leucocitos especiales. Unna (2), las considera como habitantes normales del tejido conectivo, los cuales podrían hipertrofiarse en estado patológico.

Los siguientes hechos hablan más bien en favor de un origen conjuntivo: 1.°, como Unna, jamás hemos logrado percibir *Mastzellen* en los capilares de los tumores en que dichas células se mostraban muy abundan-

(1) *Lavdowsky*: Zur Methodik der Methylenblaufarbung, etc., (Zeitschift. f. wissench. Mikroskopie, etc., Bd. XII, 1895).

(2) *Unna*: Histopathogie der Haut., 1894, y Ueber Plasmazellen, *Monastheft. f. praktische Dermatologie*, núm. 9, 1895.

tes; 2.°, á veces, semejantes corpúsculos muestran un núcleo en forma de doble bola, como si se iniciara un acto de partición directa; 3.°, no es raro ver dos *Mastzellen* en íntimo contacto y con señales de reciente segmentación, etc. En suma, estimamos probable que las células de Ehrlich representan una variedad de corpúsculos conectivos, dotada de contractilidad amiboide y de sensibilidad quimiotáctica positiva, tanto respecto de las bacterias como de las formaciones epiteliales. A conclusiones semejantes ha llegado Calleja en un trabajo que publicamos en otro lugar de este número.

Otra observación, para terminar con estos elementos: los granos basiófilos no ofrecen en todas las células el mismo espesor, ni son igualmente abundantes. Hay *Mastzellen* provistas de gruesas y numerosas granulaciones; pero se observan también otras que sólo encierran raros y finísimos granitos. Si enlazamos este hecho con el de la presencia de atmósferas secretorias, anteriormente expuesto, nos veremos inclinados á admitir en las células de Ehrlich, como en los corpúsculos glandulares, dos fases ó estados funcionales: *estado de secreción*, durante el cual, los granitos se engruesan y aumentan en número; y *estado de excreción*, en el cual el protoplasma expulsa el fermento elaborado. Pero como las granulaciones no son expulsadas (de ello nos hemos cerciorado bien, observando cortes en los cuales las citadas células no habían sufrido traumatismos), debemos admitir que la eliminación se verifica por disolución paulatina de las granulaciones. Así se engendran las atmósferas secretorias que alteran, en una extensión variable, la composición química del plasma linfático.

Leucocitos grandes de núcleo abollonado ó múltiple. — No faltan jamás en el carcinoma, papiloma y epitelioma, y se reconocen facilísimamente por la forma del núcleo, por la intensa coloración que adquiere la cromatina de éste en presencia de las anilinas básicas y por la abundancia del protoplasma incoloro. Por lo demás, la presencia de estos leucocitos en el estroma del cancroide, así como su fácil penetración en el espesor de los corpúsculos epiteliales, son hechos bien conocidos: de ellos nos ocuparemos en la segunda parte de este trabajo.

Células pigmentarias. — No las hemos visto nunca en el epitelioma del labio, ni en el carcinoma glandular típico; pero se presentan de vez en cuando en el estroma del epitelioma del pene, y en los condilomas y papilomas anales.

Por lo común, son corpúsculos redondeados, ovoideos ó fusiformes, cuyo protoplasma está cuajado de gruesas esferas de melanina, de dimensión desigual y de color amarillo-café. A veces, el color es amarillo-verdoso, tirando á moreno. El núcleo es difícil de teñir. Yacen estos

elementos en el espesor de las papilas, cerca del cuerpo de Malpigio, en cuyos intersticios se insinúan adquiriendo aspecto ramificado. Los granos de los corpúsculos pigmentarios emigrados en el epidermis, son mucho más finos, residiendo de preferencia en la periferia protoplásmica. En suma; en los tumores epiteliales se confirma también la opinión de Aeby, Kolliker y nuestra, sobre el origen conectivo de las células pigmentarias del epidermis. Estos corpúsculos son emigrantes á la manera de las células de Ehrlich; pero no proceden de los vasos; viven autóctonamente en el dermis donde se multiplican indefinidamente. Aunque no hemos podido percibir en ellos fases mitósicas, hemos logrado sorprenderlos algunas vez con dos núcleos, y hasta constituyendo parejas indicadoras de reciente división.

Células epitelioides y gigantes. — A menudo, se descubren en el estroma del carcinoma y epitelioma, ciertos elementos voluminosos de forma ovoidea ó irregular provistos de un núcleo robusto, y en un todo comparables con los epitelioides descritos por los autores en el tejido de reparación de las heridas. El núcleo puede presentar diversos aspectos: unas veces es único, ovoideo y contiene un robusto nucleolo cromático y una red obscura llena de granitos coloreables intensamente por las anilinas básicas; otras veces se muestra ó múltiple ó difundido en lobulaciones á la manera del de las mieloplasias (fig. 1, E). Células gigantes como las del tubérculo, provistas de una corona nuclear, no hemos podido hallar nunca en el estroma de las neoplasias. El origen de los citados corpúsculos epitelioides, debe atribuirse al crecimiento excesivo de alguna célula cianófila, ó si se quiere, de un fibroblasto joven. En apoyo de este parecer, viene el hecho fácil de comprobar (fig. 1, E), de existir en torno de los elementos epitelioides pléyades de corpúsculos cianófilos, en tránsito de transformación en fibroblastos.

Vasos capilares. — Rarísimos son en los tumores los fenómenos mitósicos de las células endoteliales de los capilares. No obstante, á fuerza de rebuscar la trama del papiloma y epitelioma, hemos alcanzado á ver alguna mitosis y hasta verdaderas puntas de crecimiento. El proceso neoformador de vasos, nos parece realizarse según el mecanismo bien estudiado, sobre todo después de las investigaciones de Jamagiwa en el tejido de reparación de las heridas. No insistiremos, pues, sobre este particular.

